

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Freiburg i. Br.
Direktor: Professor Dr. Hermann Krauss

**Einfluß von Laktationshormongaben
auf die experimentell erzeugte Schockniere
bei Albinoratten**

Auszug aus der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

Franz Josef Biermann

geboren in Bochum

1965

Dekan: Professor Dr. H. Holzer

Referent: Dozent Dr. H. E. Köhnlein



Digitized by the Internet Archive
in 2026



*Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik
(Direktor: Professor Dr. H. Krauss) und dem
Pathologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.
(Direktor: Professor Dr. H. U. Zollinger)*

Der Einfluß von Lactationshormon auf die ischämisierte Rattenniere

Von H. E. Köhnlein, L. Bianchi und
F. J. Biermann*)

Einleitung

In früheren Arbeiten konnten wir nachweisen, daß sowohl Testosteron als auch somatotropes Hormon an der ischämisierten Rattenniere eine deutliche nephrotrope Wirkung entfalten. Bei unseren früheren Versuchen wurde die Ischämie der Niere durch eine einseitige dreistündige Abklemmung der Nierenstielgefäße erzeugt. Das entstehende histologische Bild glich den Spätstadien nach Schockniere. Drei Wochen später wurde dann die gesunde Niere entfernt und gleichzeitig mit der Hormon-Behandlung begonnen. Bei dieser Versuchsanordnung konnte sich die geschädigte Niere durch die kompensatorische Hypertrophie der gesunden Niere besser erholen, als dies beim Menschen der Fall ist, bei dem ja niemals nur eine Niere, sondern immer beide etwa gleich schwer befallen werden.

Wir änderten deshalb unsere Versuchsanordnung etwas ab. Zunächst wurden die Tiere einseitig nephrektomiert, 3 Wochen später wurde dann die verbliebene Niere durch Abklemmen des Gefäßstieles ischämisiert. Bei Vorversuchen an 50 Ratten stellte sich eine einstündige Abklemmungszeit als optimal heraus. Einerseits überlebten die meisten Tiere diese Abklemmung, andererseits manifestierte sich aber die Beeinträchtigung der Nierenfunktion und Struktur an Hand klinischer, chemischer und morphologischer Untersuchungen eindeutig.

Eine Behandlung menschlicher Schocknieren mit dem an sich gut wirksamen somatotropen Hormon (STH) scheitert in der Praxis daran, daß menschliches STH einfach nicht in genügender Menge zur Verfügung steht und Schweine-STH wohl bei der Ratte, nicht aber beim Menschen wirkt. Seit einiger Zeit steht nunmehr ein hoch gereinigtes Lactationshormon vom Schaf, sogenanntes „ovines Prolactin“ zur Verfügung, das nach Angabe der Herstellerfirma eine 3mal so

*) Wesentliche Teile der vorliegenden Arbeit entstammen der Dissertation von F. J. Biermann.

starke STH-Wirkung entfalten wie alle bisher bekannten STH-Präparate und vor allem auch beim Menschen wirksam sein soll. Nachdem wir in früheren Versuchen eine ausgesprochen renotrope Wirkung des STH nachweisen konnten, erschien es uns angezeigt, auch das ovine Prolactin auf seine Wirksamkeit bei der ischämisierten Niere zu testen. Das Präparat wurde uns zu diesem Zweck freundlicherweise von der Firma Ferring, Malmö, zur Verfügung gestellt.

Über die Wirkungsweise des Lactationshormons (LTH) liegen noch keine sicheren Angaben vor. Von Paulsen wurde Prolactin auf seine STH-Aktivität nach 2 verschiedenen Methoden gemessen und den bisher üblichen STH-Präparaten gegenübergestellt.

Schon 1921 zeigten Evans u. Long, daß Extrakte aus den Hypophysenvorderlappen bei Säugetieren das Wachstum fördern. Ein Jahr später konnte Smith bei hypophysektomierten Ratten die normale Wachstumsgeschwindigkeit mit Hypophysenvorderlappenextrakten wiederherstellen. Seit dieser Zeit ist der wirksame Faktor als Wachstumshormon bezeichnet worden. Es scheint jetzt jedoch sicher zu sein, daß mehrere verschiedene Hormone das Wachstum ebenfalls, oder sogar stärker beeinflussen. Bis jetzt ist es aber noch nicht möglich gewesen, mit Wachstumshormon eine sichere Wirkung auf das Wachstum beim Menschen zu erzielen. 1944 glückte Li u. Evans die Reindarstellung des somatotropen Hormons. Die dargestellte Substanz wies nicht weniger als 369 Peptidbindungen auf. Mehrere Tatsachen sprechen jedoch dafür, daß STH ein bedeutend kleineres Molekül sein kann, das in der Regel mit dem großen Peptidmolekül verbunden vorkommt.

Nach Ferguson u. Wallace lassen die Ähnlichkeit der Stärke-Gel-Elektrophorese-Muster des menschlichen Wachstumshormons und des Schaf-Prolactins vermuten, daß das menschliche Wachstumshormon, wie es jetzt zubereitet wird, chemisch und physiologisch enger mit den Prolactinen als mit den Wachstumshormonen von Ochsen und Schafen verwandt ist. Im Molekulargewicht und der Aminosäurezusammensetzung scheinen die Wachstumshormone von verschiedenen untersuchten Species in 2 Gruppen zu zerfallen, die recht verschieden voneinander sind, außer daß beide Carbonyl- und endständige Aminosäurenreste von Phenylalanin besitzen. Die Gruppe, die Menschen, Affen und Schweine umfaßt, ist ähnlich dem Schaf- und Ochsenprolactin außer den endständigen Aminosäuren. Chadwick meint, wenn man die biologischen und chemischen Unterschiede zwischen Wachs-

tumshormonextrakten von verschiedenen Arten betrachtet, so erhebt sich die Frage, ob die Moleküle von bestimmten Protein-hormonen, wie sie aus der Drüse extrahiert werden, nicht vielleicht aus Aggregaten von Untereinheiten bestehen, von denen jedes eine spezifische Aminosäuresequenz enthält, die für eine bestimmte biologische Wirksamkeit nötig ist. Das Spektrum der verschiedenen Komponenten mag bis zu einem gewissen Grade artspezifisch sein, obgleich bemerkenswerte Unterschiede zwischen den verschiedenen Arten bestehen.

Bergental u. Lipsett beobachteten Stickstoffretention bei hypophysektomierten Frauen nach oviner Prolactin-Behandlung. Mc. Garry und Beck berichteten, daß Prolactin das Wachstum bei jungen, normalen Ratten und bei hypophysektomierten Tauben stimuliert, und daß es ferner einen Anti-Insulin-effekt bei hypophysektomierten Affen hervorruft. Ferguson u. Wallace glauben, daß solche Beweise es weniger erstaunlich machen, daß menschliche Wachstumshormon-Präparate beides, Wachstumshormon- und Prolactin-Aktivität besitzen sollen. Sie vermuten, daß die metabolischen Effekte von Prolactin ein bedeutenderer Teil seiner Funktion sind, als im allgemeinen anerkannt war. Die Kenntnis der renotropen Wirkung des STH verdanken wir White, Heinbecker u. Rolf. Nach Folley stimuliert STH auch die Lactation. Es ist aber möglich, daß die lactationsfördernde Wirkung von Hypophysenvorderlappenextrakt, die früher dem Prolactin zugeschrieben wurde, ganz oder teilweise mit dem Gehalt dieser Präparate an STH erklärt werden muß. Paulsen berichtete über die Anwendung von Prolactin bei Patienten mit akuter Anurie. Nach 2 Tagen weiterbestehender Anurie setzte eine ausgedehnte Polyurie ein.

Versuchsanordnung

Zur Durchführung unserer Versuche verwendeten wir 220 männliche Albinoratten mit einem durchschnittlichen Ausgangsgewicht von 225 g. Es wurden wieder nur männliche Tiere ausgewählt, um einheitliche Voraussetzungen für die Versuche zu schaffen, welche bei Verwendung von weiblichen und männlichen Tieren nicht gegeben gewesen wären, da die weibliche Ratte weniger Nieren-substanz pro Gramm Körpergewicht aufweist als die männliche (McKay).

Als Versuchsbeginn zählte die Nephrektomie der rechten Niere. 3 Wochen nach diesem Eingriff erfolgte die einstündige reversible Ischämisierung der verbliebenen linken Niere durch Abklemmen des Gefäßstiels. Die Tiere wurden in 2 Gruppen zu je 100 Tieren eingeteilt. Eine Gruppe wurde als unbehandelte Kontrollgruppe verwendet. Aus jeder Gruppe wurden 4 Untergruppen von jeweils 25 Tieren gebildet. Diese wurden jeweils 3 Tage, eine Woche, 2 Wochen und 3 Wochen nach der Ischämisierung getötet. Da im Laufe des Versuches mehrere Tiere aus verschiedenen Ursachen ad exitum kamen, mußten wir einige Tiere nachoperieren, um für jede

Gruppe eine Anzahl von 25 Tieren zur statistischen Auswertung zu haben.

Die Hormonbehandlung, wir verabreichten Prolactin, ein von Schafen gewonnenes Lactationshormonpräparat mit STH-Aktivität der Firma Ferring, Malmö*), setzte am 3. Tag vor der Ischämisierung ein und erstreckte sich über die gesamte Versuchsdauer, wobei das verwendete Präparat ip. appliziert wurde. Die Nahrung der Tiere bestand aus Altromin®, einem Trockenfutter, das aus Kohlehydraten, Eiweiß, Fett einschl. Vitamin- und Spurenelementen zusammengesetzt ist.

Altromin und Wasser erhielten die Tiere nach Bedarf. Diese Ernährungsweise führte zu keinerlei Schwierigkeiten. Folgende Untersuchungen wurden während der Versuchsdauer unternommen:

Das Körpergewicht der Tiere wurde vor der Nephrektomie und dann weiter im Abstand von einer Woche bis zu ihrem Tode jeweils auf der Briefwaage ermittelt. Die Nieren wurden mittels einer Torsionswaage gewogen und zwar die rechte Niere bei der Nephrektomie und die linke Restniere unmittelbar nach der Tötung eines jeden Tieres. Dann wurde die exstirpierte ischämisierte linke Niere für 24 h in $\frac{1}{8}$ verdünnter Formollösung anfixiert und am anderen Tag der Länge nach halbiert und weitere 8–10 Tage in Formol fixiert. Alle ischämisierten Nieren wurden später in Paraffin eingebettet und die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Ferner wurden aus jeder Gruppe 5 für diese Gruppe typische Präparate mit v. Gieson, Kossa und p-Aminosalicylsäure (PAS) gefärbt. Trinkmenge und Urinmenge von 24 h wurden wöchentlich gemessen, ebenso das spezifische Gewicht des Urins. Kalium, Natrium und Kreatinin im Urin wurden quantitativ ermittelt. Der Schleudersatz wurde mikroskopisch auf pathologische Bestandteile untersucht. Regelmäßig führten wir auch die sehr empfindliche Sulfosalicylsäureprobe auf Eiweiß im Urin durch.

Die Blutdruckmessung erfolgte unblutig mit Hilfe einer Modifikation des Apparates von Williams, vor und unmittelbar nach der Ischämisierung sowie vor der Tötung und zwar in Narkose.

Aus dem Blutserum der getöteten Tiere wurde der Gehalt an Rest-Stickstoff sowie Kalium, Natrium und die Gesamteiweißkonzentration bestimmt. Die Auftrennung des Gesamteiweißes in die einzelnen Fraktionen erfolgte mit Hilfe der Niederspannungselektrophorese. Bezüglich der Dosierung des Hormones folgten wir einem Hinweis der Firma Ferring, nach deren Angaben das Hormon eine viel größere STH-Aktivität besitzen soll als andere bisher verwendete Präparate.

Eine optimale Dosis war also nicht bekannt. Wir verabfolgten daher eine Dosis von 0,5 mg pro 200,0 Ratte pro Tag.

Plan der Experimente

1. Tag Nephrektomie.
7. „ 1. Urinuntersuchung.
14. „ 2. Urinuntersuchung.
18. „ Beginn der Hormonbehandlung.
20. „ 3. Urinuntersuchung.
21. „ Ischämisierung der linken Niere.
23. „ 4. Urinuntersuchung der Tiere, die drei Tage post Ischämie getötet werden.
24. „ 25 Tiere werden getötet.
27. „ 4. Urinuntersuchung der Tiere, die 7 Tage post Ischämie getötet werden.
28. „ 25 weitere Tiere werden getötet.
28. „ 4. Urinuntersuchung der weiterlebenden Tiere.
34. „ 5. Urinuntersuchung der Tiere, die 14 Tage post Ischämie getötet werden.

*) Die Firma Ferring hat uns Prolactin in dankenswerter Weise kostenlos zur Verfügung gestellt.

33. " 25 weitere Tiere werden getötet.
35. " 5. Urinuntersuchung der weiterlebenden Tiere.
41. " 6. Urinuntersuchung.
42. " Die letzten 25 Tiere werden getötet.

Methodik

Narkoseeinleitung mit Äther pur im Glasbehälter. Fortsetzung durch ip. Injektion von 0,07 bis 0,1 ml/100 g Körpergewicht Nembutal-Lösung. Eine gleichmäßige Narkose, wurde durch mehrmalige Reinjektion von 0,02 bis 0,04 ml erzielt. (Nembutal-Lösung = 60 mg/ml 5-Äthylbutylbarbitursäure in 10% Alkohol und 20 v/v Propylenglykol-Lösung.) Fixierung des Tieres, Vorbereitung des Operationsfeldes. Die Abklemmung wurde stets links, die Nephrektomie rechts ausgeführt. Nichtbeachtung der Tatsache, daß bei Albino-Ratten stets die rechte Niere größer ist (Allen, Mann) kann zu Fehlbeurteilungen führen. 2 cm langer Lumbalschnitt, Herausluxieren der Niere, vorsichtige Dekapsulierung des Organes, Präparation der Nierengefäße und Abklemmen derselben unter Schonung des Ureters mit Leukoplast-gepolsterten Bulldoggklemmen. Durch Vorversuche (Just) wurde nachgewiesen, daß auf diese Weise die gesamte Blutversorgung mit Ausnahme der Versorgung über die Uretergefäße ausgeschaltet wurde. Die Niere wurde samt Klemmen in ihr Lager reponiert, die Wunde während der 1 h Abklemmung durch Kompressen, die in Kochsalzlösung getränkt waren, feucht gehalten. Nach 1 h vorsichtige Abnahme der Klemmen. Verschluss der Wunde und Versorgung derselben mit einem Wund-Plastikfilm, der 5% 6-(Sulfanilamido)-2,4-dimethylpyrimidin enthält (Aristamid®-Gel). Bei der Nephrektomie wurde in gleicher Weise vorgegangen. Der Nierenstiel wurde mit Catgut und Seide unterbunden. Das jeweils festgestellte Körpergewicht ist in den Kurven in Prozent des ursprünglichen Gewichtes vor der Abklemmung angegeben. Alle Kurven wurden aus den Mittelwerten aller Tiere einer Untergruppe errechnet. Das Nierengewicht wurde auf einer Analysenwaage bestimmt und auf jeweils 100 cm² Körperoberfläche bezogen (Leil). Zur Ermittlung der Körperoberfläche diente die Formel von Meeh: $\text{Oberfläche} = 9,1 K^2$. Dabei ist K das Körpergewicht. Die Gewichte der Nebennieren wurden ebenfalls festgestellt. Der Blutdruck wurde mit Hilfe des von Williams beschriebenen Apparates an den narkotisierten Tieren untersucht. Für die histologischen Untersuchungen wurde die Niere zunächst 2 Wochen in $\frac{1}{4}$ Formol-Lösung gelegt und nach Entwässerung und Fixierung in Paraffin eingebettet. Klinisch wurden Natrium und Kalium und 24-h-Urin sowie spezifisches Gewicht, Menge und Eiweißgehalt des Urins im Abstand von 1 Woche vom Zeitpunkt der Abklemmung an untersucht. Zur Bestimmung der Elektrolyte wurde das Flammenphotometer Eppendorf verwendet. Da die Urinmenge einer Ratte nicht ausreicht, wurde, wie allgemein üblich, jeweils der Urin eines Kollektives von 5 Ratten untersucht und später auf das Einzeltier umgerechnet. Das Blut wurde durch Entblutung mittels Durchschneiden der Aorta gewonnen.

Hormontherapie

Die Hormonbehandlung begann drei Tage vor der Ischämisierung durch tägliche ip. Injektionen, um bei Eintritt der Shocknieren schon einen gewissen LTH-Spiegel im Blute zu haben.

Zur Definition: Nach Riddle versteht man unter Prolactin das Lactationshormon, lactotropes bzw. mammotropes Hormon, sog. 3. gonadotropes Hormon, LTH des Hypophysenvorderlappens. Es bewirkt die rechtzeitige Milchabsonderung nach der Entbindung, nach Absinken der Follikelhormonkonzentration (Pschyrembel [84]).

Nach den persönlichen Mitteilungen der Herstellerfirma ist das verwendete Prolactin-Präparat ein „ovines Prolactin“, das seine STH-Wirkung auch bei Ratten gezeigt hat. Die Firma verwendet zwei verschiedene STH-Eichungsmethoden an Ratten, nämlich den

klassischen Tibia-Test sowie einen neuen Test, der die Einlagerung von radioaktivem Phosphor in das Knorpelgewebe von Ratten mißt. Nach diesen Eichungen wurde eine STH-Aktivität des Prolactins bestimmt: 1 mg Prolactin-Substanz hat die Wirkung von 3 mg oder 5 IE STH. Das bedeutet, daß 1 ml der verwendeten Prolactin-Lösung 4 mg Substanz oder 12 IE STH enthält. Ferner soll das Prolactin frei von allen Hypophysenvorderlappen- und -hinterlappenhormonen sein, mit Ausnahme von STH.

Wir verabfolgten eine Dosis von 0,5 mg/200 g Ratte/die, das entsprach in dem uns zur Verfügung stehenden Präparat: 0,125 ml/200 g Ratte/die.

Die Tiere, die drei Tage nach der Ischämie getötet wurden, erhielten 7 Injektionen = ca. 1 ml = 4 mg = 12 IE STH.

Die Tiere, die 7 Tage nach der Ischämie getötet wurden, erhielten 11 Injektionen = ca. 1,65 ml = ca. 6,7 mg = ca. 20 IE STH.

14 Tage nach der Ischämie getötete Tiere erhielten 18 Injektionen = ca. 2,52 ml = ca. 10 mg = ca. 30 IE STH.

21 Tage nach der Ischämie getötete Tiere erhielten 25 Injektionen = ca. 3,75 ml = ca. 15 mg = 45 IE STH. Während der gesamten Hormonbehandlung haben wir keine Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet.

Ergebnisse

1. Mortalität

An extrarenalen Ursachen starben 23 Tiere vor und während der Operation. Diese Tiere wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt und durch Nachoperation ersetzt. An reinem Nierenversagen kamen 35 Tiere ad exitum. Umgerechnet auf beide Gruppen ergab sich eine Mortalität an Urämie in der Kontrollgruppe von 21,9%, in der mit LTH behandelten Gruppe (Prolactin) 5,2%.

Die meisten Todesfälle erfolgten an Urämie in der ersten Woche nach der Ischämisierung der verbliebenen Niere. Endgültig ausgewertet wurden nur die Tiere, welche die vorgesehene Versuchsdauer überlebten. Ebenfalls unberücksichtigt blieben die Tiere, bei denen sich bei der Tötung herausstellte, daß sich die Niere infolge der Entkapselung um ihren eigenen Gefäßstiel gedreht, was die sekundäre irreversible Ischämie zur Folge hatte. Klinisch boten diese Tiere, nachdem sie sich anfänglich gut erholt hatten, plötzlich das Bild der Urämie. Sie wurden durch Nachoperation ersetzt, bis jede Gruppe wieder mit 4 Untergruppen zu je 25 Tieren vollständig war. Im Gegensatz zu den früheren Untersuchungsreihen wurden unsere Tiere jetzt nicht mit Heparin behandelt.

2. Histologie

Bis zum Zeitpunkt der Ischämie zeigten die verbliebenen Nieren das Bild „einer normalen Niere bei kompensatorischer Hypertrophie“. Nach der einstündigen Ischämie aber waren die morphologischen Nierenveränderungen recht charakteristisch und in den einzel-

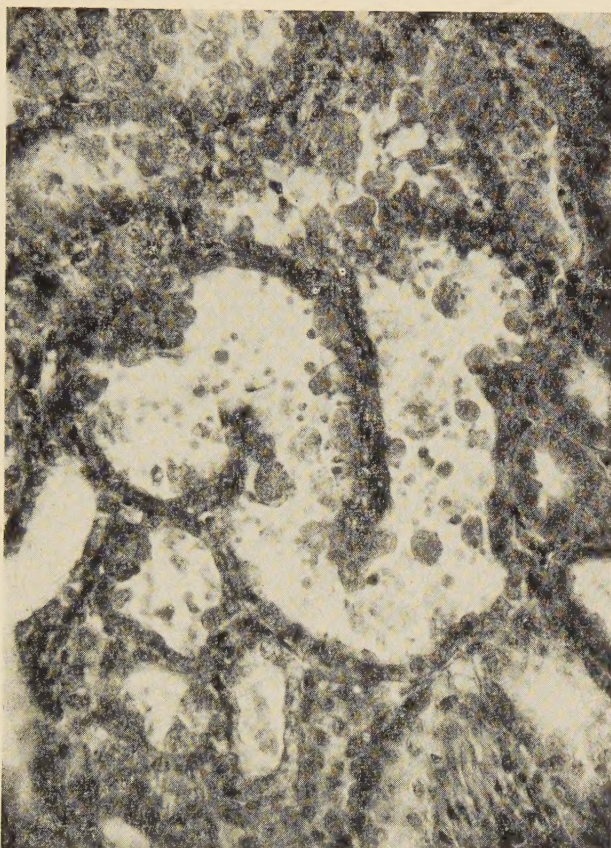


Abb. 1: Mit LTH behandeltes Tier, 5 Tage nach der Ischämie. (HE-Färbung, 360fach, Rest-N 48 mg/‰.) Nephrohydrotisch erweiterte Tubuluslumina mit abgeschilften und abgestoßenen Zellen und Zelldetritus, starke Epithelabflachung bei fast unverändert aussehenden Tubuli contorti erster Ordnung am rechten Bildrand.

nen Gruppen ziemlich einheitlich. Von Gruppe zu Gruppe, d. h. von den Tieren, die drei Tage nach der Ischämie getötet wurden, zu den Tieren, die eine Woche, zwei oder drei Wochen nach der Ischämie getötet wurden, waren die Unterschiede oft eklatant.

In der Hauptsache manifestierte sich die Schädigung am tubulären Apparat und hier vor allem an den gestreckten Teilen der Haupt- und Mittelstücke, während morphologisch erfaßbare Defekte an den Glomerula



Abb. 2: Mit LTH behandeltes Tier, 7 Tage nach der Ischämie. (HE-Färbung, 25fach, Rest-N 27 mg/o.) Nephrohydrotisch erweiterte Tubuli, mehrere Eiweißzylinder.

ausblieben. Ebenso blieben die Sammelrohre von degenerativen Veränderungen verschont. Das interstitielle Gewebe war manchmal geringfügig verbreitert und enthielt Infiltrate, in späteren Stadien auch Narbenzüge wechselnder Ausdehnung. In den meisten Fällen konnte man am Gefäßsystem der Niere normale Befunde erheben, nur gelegentlich fiel eine postischämische Blutfülle der Kapillaren auf. Mehr oder weniger ausgedehnte anämische bzw. hämorrhagische Infarzierungen wurden beobachtet, wenn es durch die Abklemmung der Gefäße am Nierenhilus zu einer durch

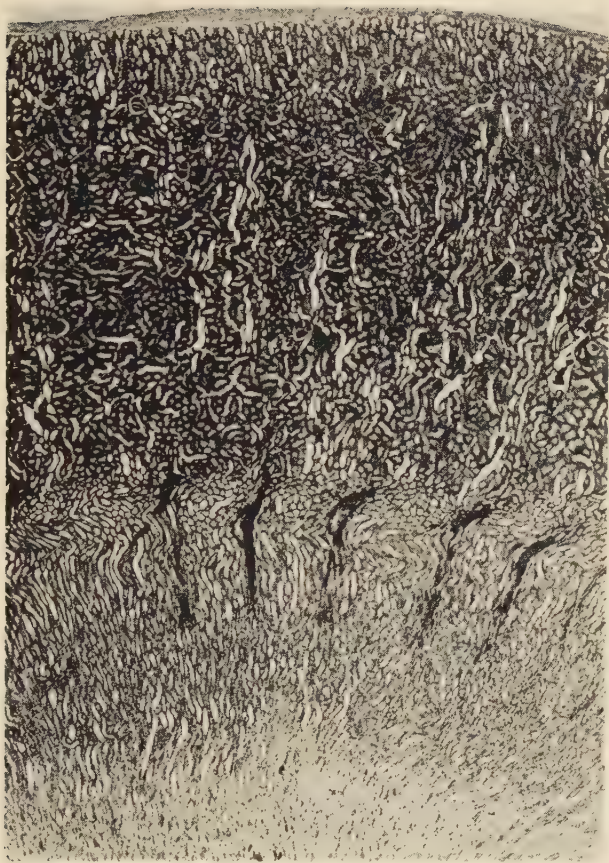


Abb. 3: Mit LTH behandeltes Tier, 14 Tage nach der Ischämie. (HE-Färbung, 20fach, Rest-N 51 mg mg%.) Rinde weitgehend regeneriert, in den Markstrahlen noch einzelne, stark erweiterte Tubuli.

die Blutstase begünstigten vollständigen Thrombosierung eines Haupt- oder Nebenastes der Nierenarterie bzw. Nierenvene gekommen war. Auffallend jedoch war, daß ein Organ meist nicht gleichmäßig von den genannten Schädigungen durchsetzt war, sondern daß neben krankhaft verändertem Nierengewebe auch Bezirke anscheinend völlig normalen Parenchyms vorkamen.

Alle genannten Veränderungen zeigten sich bei den unbehandelten wie auch bei den mit LTH behandelten



Abb. 4: Mit LTH behandeltes Tier, 3 Wochen nach der Ischämie. (HE-Färbung, 20fach, Rest-N 50 mg⁰/o.) Fast normales Bild, noch einzelne erweiterte Tubuli.

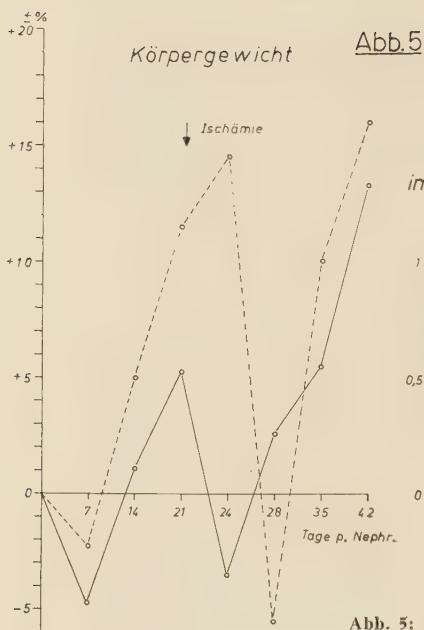
Tieren, nur der Grad der Schädigung war bei den unbehandelten Tieren fast regelmäßig stärker ausgeprägt, wie es auch aus den klinischen Ergebnissen zu erwarten war. Im einzelnen sah man drei Tage nach der Ischämie (Abb. 1) stark ausgeweitete Tubuli; besonders die in den Marktstrahlen gelegenen Hauptstücke, aber auch die distalen Anteile waren betroffen. Es fanden sich gehäuft Tubuluszellnekrosen, Abschieferungen und Abstoßung der nekrotischen Zellen in die nephrohydrolytisch erweiterten Lumina der Tubuli. Zum Teil waren die Zell-Detritus in der Lichtung deutlich

zu erkennen, zum Teil waren die Lumina auch ausgefüllt mit homogenen Eiweißzylindern. Als Ausdruck der starken Regeneration fanden sich gehäuft Mitosen. Das Tubulusepithel war stark abgeflacht, besaß in den Hauptstücken einen ganz feinen Bürstensaum und hatte sich hier bereits regeneriert. In der Membranfärbung (PAS) konnte man an den Glomerulum-Schlingen nichts erkennen, sie erwiesen sich als völlig intakt. Im Gegensatz zu den unbehandelten Tieren, bei denen zusätzlich häufig interstitielle lympho-histio-cyäre Infiltrate, ausgedehnte Infarkte und in der Kossa-Färbung beginnende Verkalkungen zu sehen waren, konnten wir bei den mit LTH behandelten Tieren keine ausgesprochenen Infarkte und Kalkeinlagerungen erkennen.

Eine Woche nach der Ischämie (Abb. 2) wiesen die Nieren weniger Mitosen auf und die Gesamtheit der Eiweißzylinder in den Tubuli war geringer. Neben nun vermehrt auftretenden entzündlichen Infiltraten, unveränderten Glomerulum-Schlingen und bei den unbehandelten Tieren einer Zunahme des Bindegewebes, war die Abflachung der Epithelien nicht wesentlich zurückgegangen. In beiden Gruppen zeigten sich aber jetzt rein dystrophisch bedingt vermehrt Kalkschollen. Zwei Wochen nach der Ischämie (Abb. 3) war die Tendenz der Rückbildung unverkennbar und die Veränderungen an den Tubuli nur noch sehr geringfügig. Auch war jetzt eine deutliche Zunahme der Höhe des Tubulusepithels zu sehen. Die unbehandelten Tiere boten kein grundsätzlich anderes Bild, wenn auch hier zahlreiche Infarkte und im Interstitium Narben und Lymphocyten-Infiltrate deutlicher ausgeprägt waren. Drei Wochen nach der Ischämie hatten sich die parenchymatösen Veränderungen weiter normalisiert, zur ungeschädigten Niere war kaum noch ein Unterschied festzustellen. Normal weite Tubuli mit hohem, nicht mehr abgeflachtem Epithel beherrschten das Bild. Bei den unbehandelten Tieren hatte das Tubulusepithel nicht die gleiche Höhe wie bei den behandelten erreicht. Auch sah man in der Kontrollgruppe zahlreiche ausgeprägte Narben in der Nierenrinde und Infarkte, die teilweise von der Kapsel bis zum Mark reichten (s. Abb. 4).

5. Die Veränderungen des Körper- und Nierengewichtes

Die Veränderungen der Gewichte wurden in der graphischen Darstellung (Abb. 5) wiedergegeben. Aus diesen Kurven ist ersichtlich, daß die Tiere in beiden Gruppen infolge der Nephrektomie stark an Gewicht verloren, jedoch bis zum Zeitpunkt der Ischämie ihr Ausgangsgewicht wieder weit überschritten hatten.



Li. Nierengewicht
im Verhältnis zur Körperoberfläche

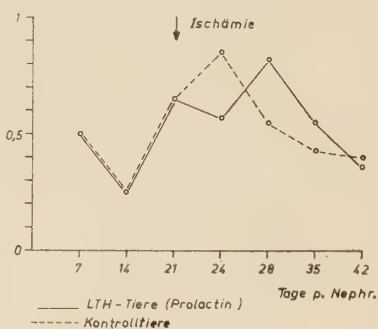


Abb. 5: Die Veränderungen des Körper- und Nierengewichtes bei unseren Tieren.

Auffällig war bei den Kontrolltieren die weitere Gewichtszunahme bis zum dritten Tag nach der Ischämie. Bei den mit LTH behandelten Tieren setzte unmittelbar nach der Ischämie ein Gewichtsverlust ein, der aber im Vergleich geringer war als bei den Kontrolltieren. Andererseits erholten sich die mit LTH behandelten Tiere von dem schwerwiegenden Eingriff der Ischämie auch schon viel eher, denn bereits eine Woche nach der Ischämie, als bei den unbehandelten Tieren das Minimum des Körpergewichts zu verzeichnen war, hatten sie ihr Ausgangsgewicht wieder überschritten; weniger ein Zeichen für die geringere Schädigung, als vielmehr für die früher und intensiver einsetzende Regeneration der geschädigten Tubulusepithelien. Der positive Einfluß des Hormons kommt aber bei der Betrachtung der Nierengewichtskurve recht klar zum Ausdruck. Vom Zeitpunkt der Ischämie an verhielten sich die Nierengewichte von unbehandelten und mit LTH behandelten Tieren zunächst entgegengesetzt. Durch die postischämische Quellung der Tubulisepi-

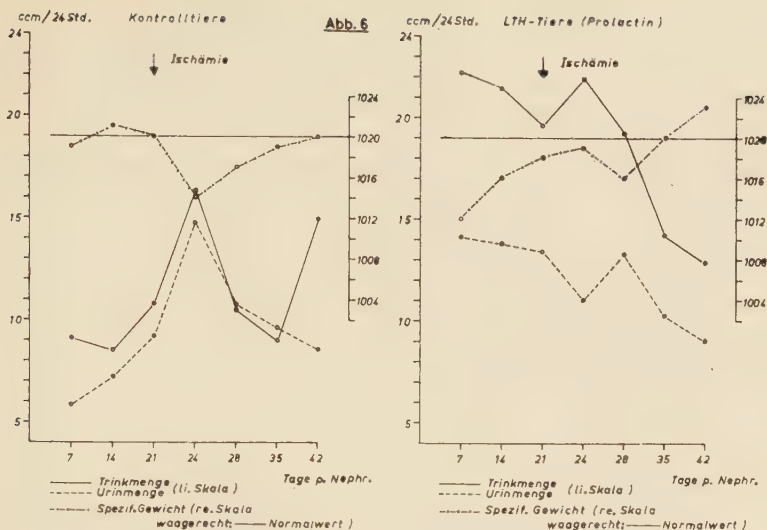


Abb. 6: Der Flüssigkeitshaushalt bei den Versuchstieren.

thelien und die Weitstellung der Tubuluslumina kam es zu einer erheblichen Wasserretention, welche die weitere Zunahme des Nierengewichts bei den Kontrolltieren bedingt. Bei den mit LTH behandelten Tieren hingegen hatte man am histologischen Schnitt den Eindruck, als sei die Weite der Lichtung eine Woche nach der Ischämie stärker ausgeprägt als nach drei Tagen, was den Anstieg des Nierengewichts zu diesem Zeitpunkt vielleicht erklären könnte. Der kontinuierliche Gewichtsabfall, der sich in beiden Gruppen bis zum Ende der dritten Woche nach der Ischämie zeigte, wurde durch die Eliminierung der Eiweißmassen und Verkalkungen in den Tubuli, durch den Rückgang der Infiltrate und die Ausbildung von Narben bewirkt. Die Tatsache, daß bei den Kontrolltieren gehäuft Infarkte mit anschließender Vernarbung auftraten, machte auch das geringere Nierengewicht, eine Woche nach der Ischämie beginnend, verständlich.

4. Urinuntersuchungen

Die Kurven der Trink- und Urinmenge (Abb. 6) verliefen sowohl bei den Kontrolltieren wie auch bei den mit LTH behandelten Tieren fast durchwegs parallel. Doch waren zwei auffallende Unterschiede zwischen beiden Gruppen festzustellen:

Kalium im Urin

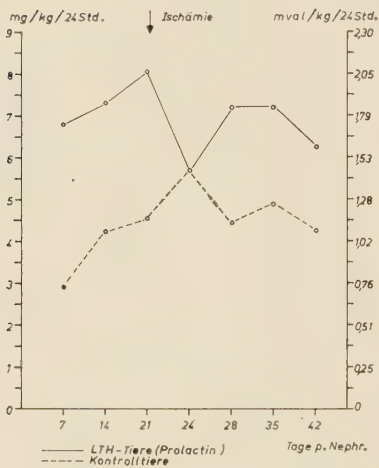
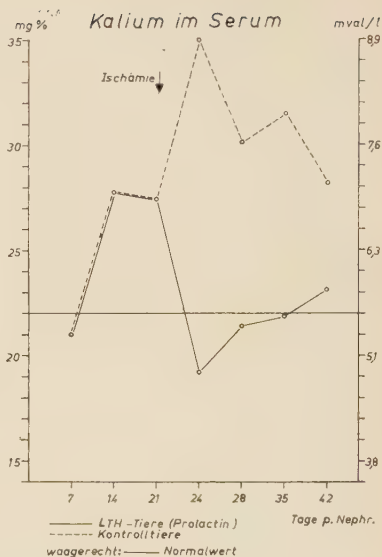


Abb.7

Kalium im Serum



Natrium im Urin

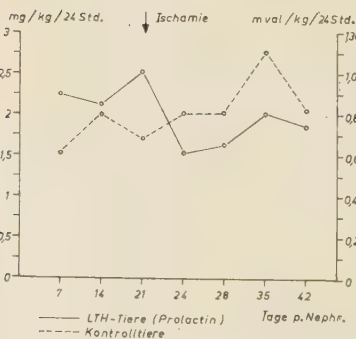


Abb.7

Natrium im Serum

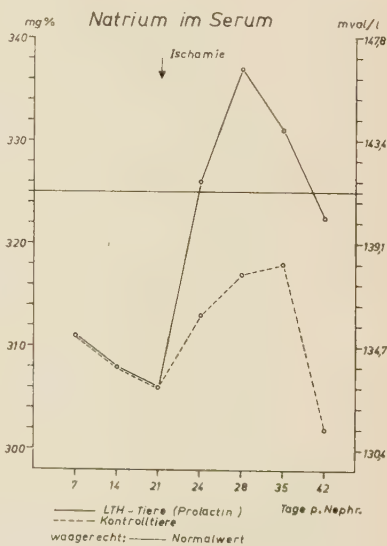


Abb. 7: Die Veränderungen im Kaliumhaushalt (oben) und im Natriumhaushalt

1. die „Amplitude“ zwischen Trink- und Urinmenge war bei den mit LTH behandelten Tieren viel größer als bei den Kontrolltieren,
2. bestand bei den unbehandelten Tieren drei Tage nach der Ischämie eine Polyurie, analog dazu eine Polydipsie, bei den mit LTH behandelten Tieren hingegen eher eine Oligurie bei bestehender Polydipsie. Ließ sich auch in beiden Gruppen eine verminderte Konzentrationsfähigkeit nicht leugnen, so trat doch der positive Effekt des Hormons auf die Nierenfunktion deutlich hervor. Bei den mit LTH behandelten Tieren war die Rückkehr zur normalen Diurese mit normaler Konzentrationsfähigkeit früher erreicht, d. h. die Regeneration der Tubulusepithelien war beschleunigter und somit das Vermögen, Wasser rückzuresorbieren und harnpflichtige Stoffe aktiv zu sezernieren, verbessert.

5. Elektrolythaushalt

Die Schwankungen der Elektrolyte im Serum und im Urin sind in Abb. 7 dargestellt. Daraus ist deutlich das unterschiedliche und zum Teil entgegengesetzte Verhalten zwischen den unbehandelten und mit Hormon behandelten Tieren zu ersehen. Drei Tage nach der Ischämie lagen die Kalium-Werte im Urin bei beiden Gruppen gleich, nachdem sie bei den mit LTH behandelten Tieren stark abgefallen, bei den unbehandelten Tieren angestiegen waren. Im weiteren Verlauf nahm die Kalium-Ausscheidung bei den mit LTH behandelten Tieren wieder zu, während sie in der Kontrollserie niedrigere Werte zeigte. Der Kalium-Spiegel im Serum fiel auf Grund der Ischämie bei den mit LTH behandelten Tieren etwas unter den Normwert ab, bewegte sich aber im weiteren Verlauf im Normbereich. Im Gegensatz dazu zeigten die unbehandelten Tiere eine ausgeprägte Hyperkaliämie mit zwar fallender Tendenz, jedoch blieben die Werte weit oberhalb der Norm. Betrachtet man den Anstieg des Kalium-Spiegels im Serum als Ausdruck einer erhöhten Aktivität der Nebennierenrinde auf Grund des Stress, so zeigte sich deutlich, daß die Nieren der unbehandelten Tiere dieses erhöhte Angebot nicht verarbeiten konnten. Die Kalium-Werte im Blut sind aber wegen der bei Urämie erfolgenden Hämolyse nur mit Einschränkung zu bewerten.

Die Natrium-Ausscheidung im Urin ging bei den mit LTH behandelten Tieren nach der Ischämie etwas zurück, während sie bei den unbehandelten Tieren anstieg. Ein wesentliches Zeichen der tubulären Insuffizienz war die Filtrationsdiurese mit Einschränkung

der Natriumretention. Auch der Natrium-Spiegel verhielt sich in beiden Gruppen in etwa analog zur Ausscheidung im Urin, obwohl die Tendenz zur Normalisierung bei den mit LTH behandelten Tieren klar hervortrat. In der Schockphase, die der Ischämisierung folgte, kam es zu einem erheblichen Abbau körpereigener Substanzen mit Freisetzung von Kalium und Natrium. Als Folge der Niereninsuffizienz trat eine Transmineralisation auf, wobei Kalium die Zelle verließ und Natrium dafür eingeschleust wurde. Die Niereninsuffizienz konnte somit bei den mit LTH behandelten Tieren nicht das Maß wie bei den unbehandelten erreichen, da die Spiegel von Kalium im Serum nicht erhöht und von Natrium nicht erniedrigt waren. Die Leistungsfähigkeit eines großen Teils der Tubulusepithelien war eingeschränkt oder aufgehoben, wodurch die Exkretion des Kaliums und die Rückresorption von Natrium litt.

Bei den Kontrolltieren wie auch bei den mit LTH behandelten Tieren war der Eiweißbefund im Urin stets negativ. Ebenso fehlten Zylinder im Sediment.

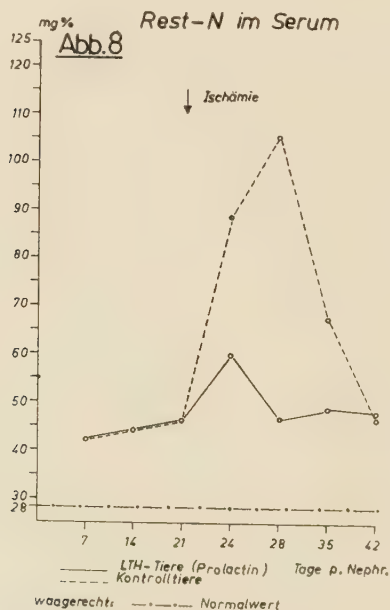


Abb. 8: Rest-Stickstoff im Serum.

6. Rest-N

Aus der Darstellung der Rest-N-Werte im Serum (Abb. 8) ist ersichtlich, wie unterschiedlich der Grad der Nierenschädigung bei den mit LTH behandelten im Gegensatz zu den unbehandelten Tieren war. Drei Tage nach der Ischämie war bei den LTH-Tieren ein eindeutiger Rest-N-Anstieg zu verzeichnen, bei gleichzeitiger Verminderung der Harnmenge. Jedoch schon eine Woche später waren die Ausgangs-Rest-N-Werte wieder erreicht und änderten sich auch kaum noch. Bei den Kontrolltieren hingegen fiel eine enorme Erhöhung des Rest-N auf. Nicht allein den Folgen der Niereninsuffizienz, sondern auch der vermehrten Einschmelzung körpereigener Substanzen war die Rest-N-Erhöhung zuzuschreiben. Diese vermehrt anfallenden Rest-N-Produkte konnten auch durch die dabei bestehende Polyurie nicht eliminiert werden. Offen blieb aber die Frage, ob eine Hemmung der tubulären Harnstoffsekretion oder eine verstärkte Harnstoff-Rückdiffusion die Rest-N-Erhöhung bewirkte.

Bei der Kreatinin-Ausscheidung im Urin (Abb. 9) war nach der Ischämie ein steiler Abfall bei den LTH-

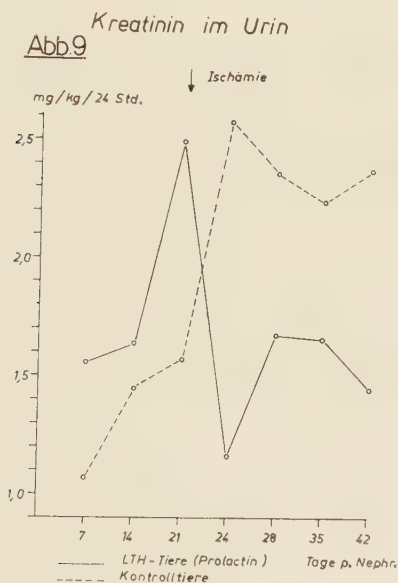


Abb. 9: Kreatinin im Urin.

Tieren im Gegensatz zum enormen Anstieg bei der Kontrollgruppe zu sehen. Nach Fleischer steigt die Ausscheidung von Kreatinin nicht nur proportional der Kreatininkonzentration im Blut, sondern auch in Abhängigkeit vom Harnvolumen an. Das bedeutet, daß mit steigendem Harnvolumen auch die Clearance für Kreatinin größer wird. Durch Minderung oder gar Verlust der proximalen Tubulusfunktion kommt es aber zu einer Unfähigkeit, Kreatinin und ebenso Harnstoff zu konzentrieren.

Die elektrophoretische Trennung der einzelnen Eiweißfraktionen ergab bei relativ konstant gehaltenem Gesamt-Eiweiß in beiden Gruppen eine Hypalbuminämie bei einer Erhöhung der α -1- und γ -Globuline. Letztere war bei den mit LTH behandelten Tieren viel ausgeprägter. Eine eindeutige Blutdruckerhöhung auch unmittelbar nach der Ischämie konnten wir bei unseren Versuchen nicht beobachten.

Diskussion

Aus unseren Versuchen ist zu erkennen, daß LTH in der Lage ist, die Nierenfunktion nach vorübergehender Ischämie der Niere entscheidend zu bessern. Dies kam zum Ausdruck:

1. In der niedrigeren Mortalität der mit LTH behandelten Tiere (5,2% gegenüber 21% bei den unbehandelten Tieren).
2. Den geringeren histologischen Veränderungen. Bei den mit LTH behandelten Tieren fanden sich keine entzündlichen Infiltrate und Infarkte wie bei den unbehandelten Tieren. Auch fehlten nach 3 Wochen Narben und partielle Schrumpfungen.
3. Einer schnelleren Erholung der mit LTH behandelten Tiere. Eine Woche nach der Ischämie, als bei den unbehandelten Tieren das Körpergewichtsminimum zu verzeichnen war, hatten sie ihr Ausgangsgewicht wieder überschritten. Vom Zeitpunkt der Ischämie an verhielten sich die Nierengewichte von unbehandelten und behandelten Tieren zunächst entgegengesetzt. Die postischämische Quellung der Tubulusepithelien mit Weitstellung der Tubuluslumina und Wasserretention bedingte bei den Kontrolltieren einen zunächst stärkeren Anstieg des Nierengewichtes als bei den mit LTH behandelten Tieren. Die Eliminierung der Eiweißmassen und Verkalkungen in den Tubuli bewirkte bis zur 3. Woche nach der Ischämie einen Abfall des Nierengewichts, der bei den Kontrolltieren viel stärker war als bei den mit LTH behandelten Tieren.

4. Im Ausbleiben der bei der Kontrollgruppe auftretenden Polyurie bis zum 7. Tag nach der Ischämie. Auch die Konzentrationsfähigkeit der Nieren ließ bei den mit LTH behandelten Tieren nicht nach, die Regeneration der Tubulusepithelien erfolgte schneller, das Vermögen Wasser rückzuresorbieren und harnpflichtige Stoffe zu sezernieren wurde verbessert.
5. Einem schnelleren Abfall der Kaliumausscheidung und des Serum-Kaliumspiegels zur Norm. Im Gegensatz dazu lag bei den unbehandelten Tieren der Kaliumwert im Serum auch 3 Wochen nach der Ischämie noch weit über dem Normalwert. Der Natriumhaushalt normalisierte sich bei den Kontrolltieren im Gegensatz zu den mit LTH behandelten Tieren überhaupt nicht.
6. Einer schnelleren Normalisierung des Rest-N im Blute. 7 Tage nach der Ischämie war der Rest-N bei den mit Hormon behandelten Tieren wieder normal, während der Durchschnittswert in der Kontrollgruppe noch bei 110 mg% lag. Auffällig war dabei auch ein im Gegensatz zu den mit Hormon behandelten Tieren steiler Anstieg der Kreatininausscheidung nach der Ischämie bei den Kontrolltieren.

Zusammenfassung

Zur Erzeugung einer experimentellen Schockniere wurden 220 männliche Albinoratten zunächst nephrektomiert. Drei Wochen später wurde an der anderen Niere eine Ischämie durch einstündige Abklemmung der Gefäße des Nierenstiels erzeugt. Bis zum Zeitpunkt der Ischämie hatten sich die Tiere wieder gut erholt, alle klinischen Werte lagen nahezu im Bereich der Norm. Die verbliebene Niere imponierte als „normale Niere bei kompensatorischer Hypertrophie“.

Histologisch zeigten die Nieren nach der Ischämie das Bild der sog. „Schockniere“. Dabei waren von Tubuluszellnekrosen, Epithelabflachungen und Ausweitung der Lumina mit Einlagerung von Eiweißzyklindern an alle Stadien der Regeneration bis zum fast normalen histologischen Bild zu sehen.

Drei Tage vor der Ischämie begann die Behandlung mit Lactationshormon (LTH, Prolactin) und wurde bis zum Ende der Versuchsdauer fortgeführt.

Zur Prüfung der Nierenfunktion und der Wirksamkeit dieses Hormons wurden in regelmäßigen Abständen Urin- und Blutuntersuchungen vorgenommen. Ferner wurden Körpergewichts- und Nierengewichtsänderungen registriert sowie unmittelbar vor und nach der Ischämie der Blutdruck gemessen.

Das Ergebnis ist eine eindeutig positive renotrope Wirkung des LTH gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren. Sie manifestiert sich durch eine weitgehende Normalisierung der Nierenfunktion mit einer ausgeglicheneren Elektrolytbilanz sowie einem geringeren Rest-N-Anstieg im Serum, Senkung der Mortalität, Verminderung der entzündlichen Infiltrate und Infarkte in der Niere und einer besseren Regeneration der histologischen Nierenveränderungen.

Welcher Komponente des LTH diese Effekte zuzuschreiben sind, bleibt noch zu klären.

Literatur

- [1] Allen, A. C., The Kidney, Gruner Stratton, New York 1962
- [2] Allen, Mann, Arch. Path. **19**, 341 (1935)
- [3] Allgöwer-Siegrist, Verbrennungen, Springer, Berlin 1957
- [4] Altmann, H. W., Aus einem Vortrag, gehalten bei der Tagung der Vereinigung Mittelrheinischer Chirurgen, Würzburg (6. X. 1961)
- [5] Astarabadi, T. M., Essex, H. E., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **81**, 25 (1952)
- [6] Badenoch, A. W., Darmody, E. M., J. Path. Bact. **59**, 79 (1947)
- [7] Baker, S. L., Dodds, E. C., Brit. J. exp. Path. **6**, 247 (1925)
- [8] Bergenstal, D. M., Lipsett, M. B., J. clin. Invest. **32**, 877 (1958)
- [9] Bernecker, G. C., Inaug. Diss., Freiburg i. Br. 1962
- [10] Blessig, Virch. Arch. **16**, (1859)
- [11] Blüthgen, H., Frankf. Z. Path. **58**, 85 (1944)
- [12] Boels, W., Goormaghtigh, N., C. R. Soc. Biol. **147**, 355 (1953)
- [13] Braun-Menendez, E., Acta-Physiol. lat. Am. **2**, 2 (1952)
- [14] Buchwald, Litten, Virch. Arch. **66** (1876)
- [15] Bywater, E. G. L., Dibble, J. H., J. Path. **54**, 111 (1942)
- [16] Chadwick, A., Folley, S. J., Gemzell, C. A., Lancet 1961, July, 29; p. 241—243
- [17] Cleghorn, R. A., Jendrassik, L., Biochem. Z. **274**, 189 (1934)
- [18] Davidoff, Amer. J. Physiol. **84**, 157 (1928)
- [19] Dieszbrock, U., Inaug. Diss., Freiburg i. Br. 1962
- [20] Duisberg, R., Schroeder, W., Physiologie und Klinik des Kollapszustandes, S. Hirzel, Leipzig 1944
- [21] Dutz, H., Voigt, K., Wendler, J., Z. ges. Inn. Med. **11**, 1115 (1956)
- [22] du Vigneaud et al., J. Amer. chem. soc. **75**, 4880 (1953)
- [23] Emmel, U. M., Anat. rec. **78**, 561 (1940)
- [24] Evans, H. M., Long, J. A., Anat. rec. **21**, 62 (1921)
- [25] Farah, A., Graham G., Koda, F., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **81**, 89 (1952)
- [26] Ferguson, K. A., Wallace, A. L. C., Prolactin Activ. o. Hum. Grow. Horm. 1961, Vol. 190, No. 4776, p. 632
- [27] Fischer, H., Über den Schock, Sammlung klin. Vorträge, R. Volkmann Nr. 10, Ferd. Enke Verlag, Stuttgart 1870
- [28] Fleischer, W., Fröhlich, E., Elektrolyt-Kompendium, Benno Schwabe & Co. Verlag, Basel/Stuttgart 1960
- [29] Friedberg, F., Greenberg, D., Arch. Biochem. **17**, 193 (1948)

- [50] Glitzer, M. S., Boos, W. R., *J. clin. Endocr.* **14**, 855 (1954)
- [51] Goldblatt, Spez. Path. Büchner, F. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin 1956
- [52] Grassmann, W., Hannig, K., *Hoppe-Seylers Ztschr. Physiol. Chemie* **290**, 1 (1952)
- [53] Greenbaum, A. L., Young, F. G., *J. Endocr.* **9**, 1 (1953)
- [54] Greenspan, F. S., Li, C. H., Simpson, M. E., *J. Endocr.* **45**, 455 (1949)
- [55] Guilleman, P., *Rev. prat.* **7**, 169 (1957)
- [56] Guillemin, R., Selye, H., *Ann. Endocr.* **13**, 836 (1952)
- [57] Hackradt, A., *Inaug. Diss.*, München 1917
- [58] Heilmeyer, L., *Lehrb. der spez. path. Physiologie*, Fischer Verlag, Stuttgart 1955
- [59] Heinbecker, P., Rolf, D., White, H. L., *Amer. J. Physiol.* **139**, 554 (1943)
- [60] Janssen, H., *Inaug. Diss.*, Freiburg i. Br. 1961
- [61] Joelson, J. J., Beck, C. S., Moritz, A. R., *Arch. Surg.* **19**, 675 (1929)
- [62] Jost, *Inaug. Diss.*, Freiburg i. Br. 1961
- [63] Just, H., *Inaug. Diss.*, Freiburg i. Br. 1960
- [64] Kamm, O. et al., *J. Amer. Chem. Soc.* **50**, 573 (1928)
- [65] Kettler, L. H., *Verh. dtsch. Ges. Path.* **53**, 74 (1949)
- [66] Köhnlein, H. E., Rehn, J., Bernecker, G. C., *Arzneim.-Forsch. (Drug. Res.)* **12**, 957—963 (1962)
- [67] Köhnlein, H. E., Rehn, J., *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **12**, 1112—1116 (1962)
- [68] Koletzky, S., Gustafson, G. E., **116**, 267 (1956); *J. Clin. Invest.* **26**, 1072 (1947)
- [69] Koletzky, S., Dillon, *Proc. Soc. exp. Med.* **70**, 14 (1949)
- [70] Koletzky, S., *Arch. Path.* **58**, 592 (1954)
- [71] Koskinen, E. V. S., The Effect of growth hormone and thyrotropin on human fracture healing, *Acta Orthopædica Scandinavica Suppl. Nr. 62*, Munksgaard, Copenhagen 1963
- [72] Lachnit, V., Reinhardt, F., Tretenhahn, W., *Med. Klin.* **53**, 1688 (1958)
- [73] Lacoste, A., Barroux, R., *Presse méd.* **1349** (1941)
- [74] Lange, K., Strong, R., *Pediatrics.* **15**, 156 (1958)
- [75] Lell, H., *Inaug. Diss.*, Freiburg i. Br. 1958
- [76] Lewis, H. A., Leo, S. D., *Am. Heart J.* **21**, 319 (1941)
- [77] Li, C. H., Evans, H. M., *Sciences* **99**, 185 (1944)
- [78] Li, C. H., *Growth* **12**, Suppl. 47—60 (1948)
- [79] Li, C. H., Fraenkel-Courat, erwähnt bei Li u. Evans 1948
- [80] Li, C. H., Evans, H. M., *Rec. Progr. Hormone Research* **3**, 3—44 (1948)
- [81] Li, C. H., Geschwind, I., Evans, H. M., *J. Biol. Chem.* **177**, 91 (1949)
- [82] Li, C. H., Simpson, Evans, H. M., *Arch. Bioch.* **23**, 51 (1949)
- [83] Li, C. H., Simpson, Evans, H. M., *Endocrinology* **44**, 71 (1949)
- [84] Li, C. H., Chung, D., *J. Biol. Chem.* **218**, 33 (1956)
- [85] Litten, M., *Z. f. klin. Med.* **1**, 151 (1880)
- [86] Litten, M., *Virch. Arch.* **83**, 508 (1881)
- [87] Lucké, B., *The military Surgeon* **99**, 371 (1946)
- [88] Maatz, R., *Frankf. Z. Path.* **46**, 438 (1934)
- [89] McEnery, E. T., Meyer, J., Ivy, A. C., *J. lab. clin. Med.* **12**, 349 (1927)
- [90] McGarry, E. E., Beck, J. C., *Lancet II*, 7262, 915 (1962)
- [91] McKay, L. L., McKay, E. M., *Amer. J. Physiol.* **83**, 196 (1927)

- [72] Meeh, K., Ztschr. Biol. **15**, 425 (1879)
- [73] Minami, S., Virch. Arch. **245**, 67 (1923)
- [74] Moench, A., Vogt, A., Verhandlung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 64. Kongress 1958
- [75] Möller, K. O., Lehrb. der Pharmakol. S. 630 (1958)
- [76] Molz, G., Virch. Arch. **328**, 111 (1956)
- [77] Moon, Simpson, Li, Evans, Cancer Res. **10**, 297 (1950)
- [78] Moon, V. H., Ann. Int. Med. **39**, 51—60 (1953)
- [79] Nielsen, E. L., Acta path. microb. scand. **32**, 316 (1953)
- [80] Nordström, S., Paulsen, F., Sv. Läkartidn. **51**, 1468 (1954)
- [81] Oliver, Path. Anat. u. Pathophysiol. nach Kreislaufstörungen, Thieme 1951
- [82] Opitz, E., Rotter, W. G., Hilscher, W., Verh. dt. ges. Path. **37**, 336 (1953)
- [83] Paulsen, F., Persönliche Mitteilung
- [84] Pschyrembel, W., Klin. Wörterbuch, Berlin 1959
- [85] Reubi, F., Nierenkrankheiten, Bern 1960
- [86] Salgado, E., Selye, H., Journ. Lab. Clin. Med. **45**, 237 (1953)
- [87] Sarre, H., Münch. med. Wschr. **99**, 651 (1957)
- [88] Sarre, H., Nierenkrankheiten, Physiologie, Pathologie, Untersuchungsmethoden, Klinik, Therapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959
- [89] Scarff, R. W., Keele, C. A., Brit. J. Exper. Path. **24**, 147 (1943)
- [90] Scheuerle, G., Inaug. Diss., Freiburg i. Br. 1961
- [91] Schulz, Inaug. Diss., Napoli 1851
- [92] Selkurt, E. E., A. J. Physiol. **144**, 395 (1945)
- [93] Selye, H., Nielsen, K., Leblond, C., Can. med. Ass. J. **52**, 571 (1945)
- [94] Selye, H., J. clin. Endocrinol. **6**, 117 (1946)
- [95] Selye, H., Brit. med. J. II, 1129 (1949)
- [96] Selye, H., Brit. med. J. I, 205, 1383 (1950)
- [97] Selye, H., Stress Acts Inc. Medical Publishers Montreal 1950
- [98] Selye, H., Brit. med. J. I, 263, 285 (1951)
- [99] Selye, H., First annual Report on Stress 1951, Montreal Acta Inc. 1951
- [100] Selye, H., Review of Allergy and applied Immunology **11**, 82 (1957)
- [101] Selye, H., Bois, P., The Journ. Urology **77**, 1 (1957)
- [102] Skanse, B., Persönliche Mitteilung der Firma Ferring AB, Malmö, erschienen in einer Arbeit über Somacton
- [103] Smith, P. E., J. Am. M. Ass. **88**, 158 (1927)
- [104] Sonnenberg, M. et al., Endocrinology **55**, 709 (1954)
- [105] Szego, Cl., White, A., Endocrinology **44**, 150 (1949)
- [106] van Slyke et al., Trans. Assoc. Amer. Physicians **58**, 119 (1944)
- [107] von Korány, Z. klin. Med. **33**, 1 (1897)
- [108] von Kügelgen, A., Kuhlo, B., Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie, Stuttgart 1959
- [109] Voss, H. E., Arzneim.-Forsch. **2**, 477 (1952)
- [110] Weißbecker, L., Dtsch. med. Wschr. **78**, 238 (1953)
- [111] White, H. L., Heinbecker, P., Rolf, D., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **46**, 44 (1941)
- [112] White, H. L., Heinbecker, P., Rolf, D., Amer. J. Physiol. **156**, 67 (1949)
- [113] White, H. L., Heinbecker, P., Rolf, D., Amer. J. Physiol. **157**, 47 (1949)
- [114] White, H. L., Heinbecker, P., Rolf, D., Amer. J. Physiol. **165**, 442 (1951)

- [115] Wilhelmi, A. E., Fishman, J. B., Russel, J., J. Biol. Chem. **176**, 735 (1948)
- [116] Williams, J. R., Harrison, T. R., Grollman, A., J. clin. Invest. **18**, 373 (1939)
- [117] Young, F. G., J. Clin. Endocrinol. **11**, 531 (1951)
- [118] Young, F. G., Ciba Foundation, Colloquia on Endocrinology **4**, 255 (1952)
- [119] Zimmermann, H., Beitr. path. Anat. **117**, 65 (1957)
- [120] Zollinger, H. U., Die Niere bei Chromoproteinurie. Thieme Verlag, Stuttgart 1952

Nachtrag

- [121] Bohle, A., Arch. Kreisl. **20**, 193 (1953)
- [122] Levin, H., Amer. J. Physiol. **138**, 258 (1943)
- [123] Diehl, K., Inaug. Diss., Freiburg i. Br. 1964

Für die Verff.: Dozent Dr. H. E. Köhnlein, Chirurgische Klinik der Universität, 78 Freiburg i. Br., Hugstetter Straße 55

Verantwortlich für die Redaktion: Dr. W. Saenger, Verlag: Editio Cantor, 796 Aulendorf i. W. Ruf: Aulendorf (07525) 431. — Druck: Vereinigte Buchdruckereien, A. Sandmaier & Sohn, 7952 Bad Buchau. Bezugsbedingungen: Die Zeitschrift erscheint monatlich einmal. Sie kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Der Bezugspreis beträgt im Abonnement pro Halbjahr (6 Hefte) 35,— DM einschl. Versandkosten. Das Einzelheft kostet 6,— DM einschl. Versandkosten. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung. Auslandsabonnements errechnen sich einschließlich Versand auf der Basis von 78,— DM pro Jahr.

Lebenslauf

Am 5. Dezember 1937 wurde ich, Franz Josef Biermann, als drittes von fünf Kindern des Werkmeisters Wilhelm Biermann und seiner Gemahlin Hedwig in Bochum geboren.

Im März 1958 bestand ich das Abitur am städtischen Gymnasium in Bottrop.

Seit dem Wintersemester 1959/60 habe ich mich dem Medizinstudium zugewandt, zuerst in Würzburg, dann an der Freien Universität in Berlin, wo ich auch im März 1962 das Physikum ablegte.

Im 6. Semester studierte ich in München, während des 7. und 8. Semesters an der Universität in Wien. Seit meinem 9. Semester studierte ich an der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau.

Am 15. Januar 1966 bestand ich vor dem Ausschuß für die ärztliche Prüfung an der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau das medizinische Staatsexamen.

